

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年8月30日 (30.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/62769 A1

(51) 国際特許分類: C07H 19/23, C07C 243/14, 241/02,
281/04 // A61K 31/7052, A61P 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01289

(22) 国際出願日: 2001年2月22日 (22.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-48140 2000年2月24日 (24.02.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平賀彰一 (HIRAGA, Shouichi) [JP/JP]. 川崎雅史 (KAWASAKI, Masashi) [JP/JP]. 赤尾淳史 (AKAO, Atsushi) [JP/JP]. 鎌谷朝之 (KAMATANI, Asayuki) [JP/JP]. 萩原

正幸 (HAGIWARA, Masayuki) [JP/JP]. 中野文雄 (NAKANO, Fumio) [JP/JP]. 間瀬俊明 (MASE, Toshiaki) [JP/JP]; 〒444-0858 愛知県岡崎市上六名3丁目9番地1 萬有製薬株式会社 岡崎事業所内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 弁理士 坂口昇造 (SAKAGUCHI, Shozo); 〒273-0031 千葉県船橋市西船5-23-19 サニーコーポラス307 Chiba (JP).

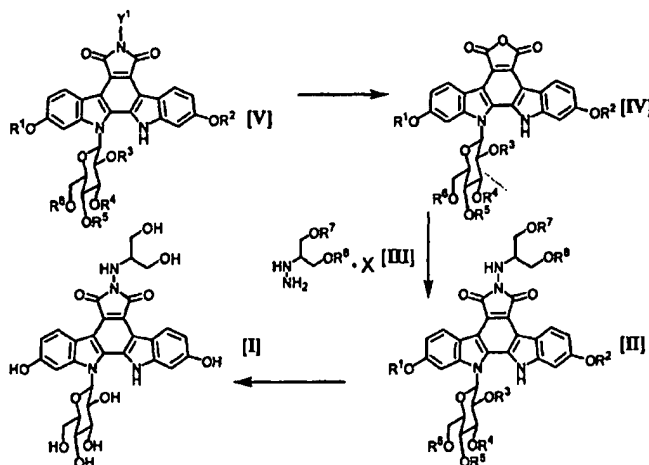
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING INDOLOPYRROLOCARBAZOLE DERIVATIVES, INTERMEDIATES THEREFOR, AND PREPARATION PROCESS OF THE INTERMEDIATES

(54) 発明の名称: インドロピロロカルバゾール誘導体の製造法、その製造中間体及びその製造法



(57) Abstract: A process for preparing indolopyrrolocarbazole derivatives [I] by treating a compound [V] with a base in an inert solvent to prepare a compound [IV], reacting the compound [IV] with a compound [III] to prepare a compound [II], and deblocking the compound [II]; intermediates [II], [III] and [IV]; and a process for preparing compounds [III]; [wherein Y¹ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, phenyl, benzyloxymethyl, or aralkyl; R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are each independently a hydroxyl-protecting group; R⁷ and R⁸ are each independently hydrogen or a hydroxyl-protecting group; and X is an acid molecule]. The above process is a safe and easy industrial process for preparing indolopyrrolocarbazole derivatives [I] useful as antitumor agents.

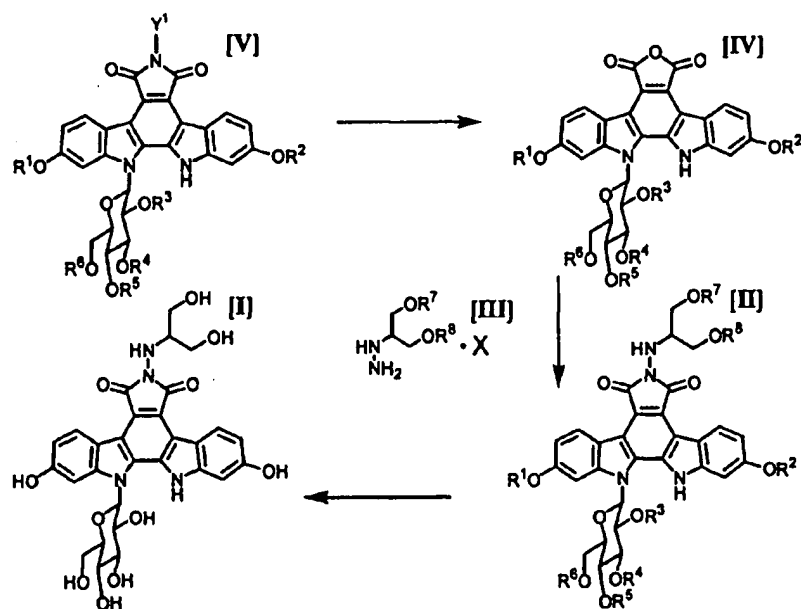
[続葉有]

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、化合物 [V] を不活性溶媒中塩基で処理して化合物 [IV] を製造し、ついで得られた化合物 [IV] を化合物 [III] と反応させて、化合物 [II] を製造し、ついで得られた化合物 [II] の保護基を除去することによるインドピロロカルバゾール誘導体 [I] の製造法、製造中間体である化合物 [I]、[III] 及び [IV]、並びに化合物 [III] の製造法に関するものである。



[式中、Y¹ は水素原子、炭素数1～4個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又はアラルキル基を、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及びR⁶ は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、R⁷ 及びR⁸ は同一又は異なってもよく、水素原子又は水酸基の保護基を、Xは酸分子を示す。]

本発明は、抗腫瘍剤として有用なインドピロロカルバゾール誘導体 [I] の安全且つ簡易な工業的製造法を提供する。

明 細 書

インドロピロロカルバゾール誘導体の製造法、その製造中間体及びその製造法

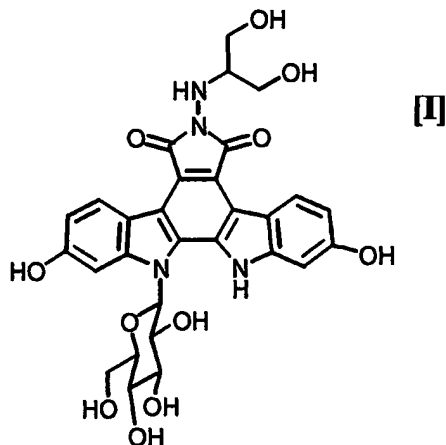
5 技 術 分 野

本発明は医薬の分野で有用な発明である。更に詳しくは、本発明は、医薬の分野で有用な化合物の工業的に好適な製造法並びにその製造法に必要とされる、且つ新規な製造中間体及びその製造法に関するものである。

10

背 景 技 術

本発明の製造法により製造される式 [I] :

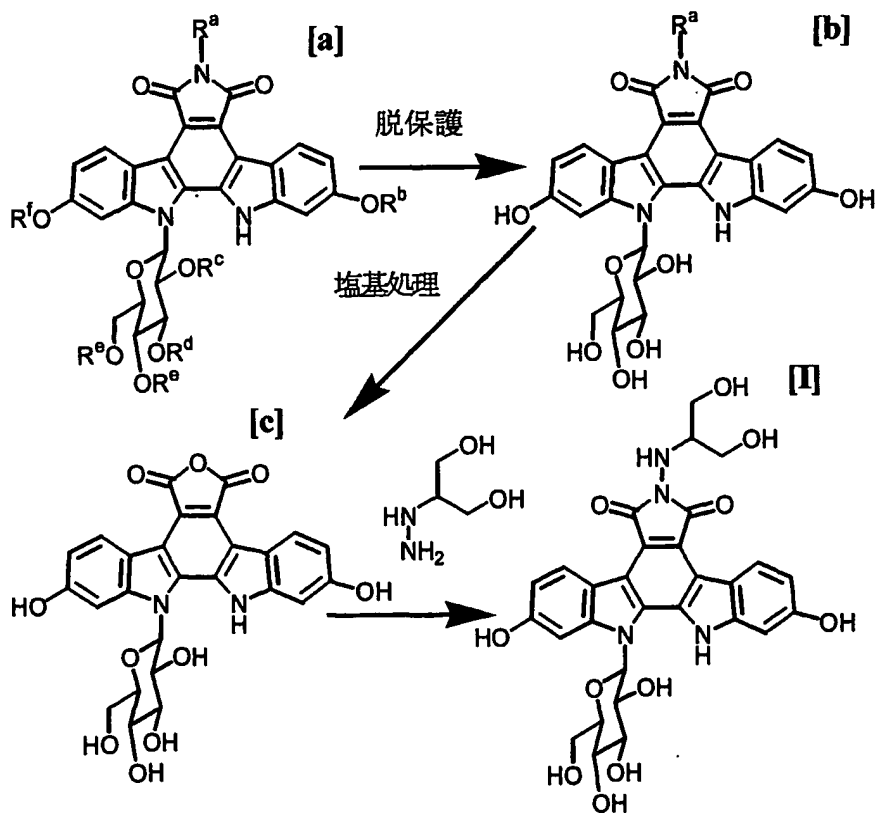


で表されるインドロピロロカルバゾール誘導体は、制ガン作用を有し、現在臨床
 15 試験中の化合物である（ミツル オークボ (Mitsuru Ohkubo) ら
 、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bi
 oorganic & Medicinal Chemistry Lette

r s)、第9巻3307-3312頁(1999年))。

また、本化合物の製造法に関しては再公表特許公報WO95/30682に開示されている。

本発明の目的は、再公表特許公報WO95/30682に開示されている製法
5 の工業的製造法として好ましくない点を解消することにある。すなわち、本発明の目的は、下記に示した当該再公表特許公報WO95/30682に開示された製造法における、高生理活性である化合物を取り扱う工程(各化合物[b]及び[c]の製造工程)を削減することにある。



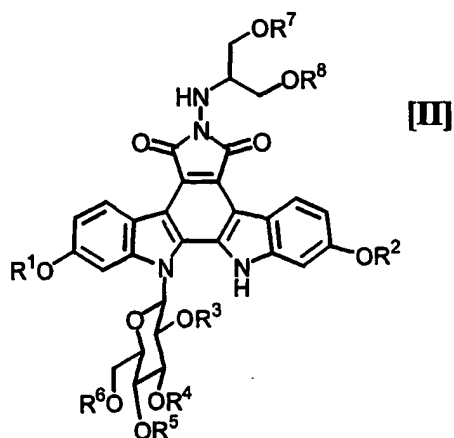
なお、 R^a は水素原子、低級アルキル基、ベンジルオキシメチル基又はアラル
10 キル基を、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及び R^f は、例えばベンジル基、トリル基、p-
メトキシベンジル基又はベンジルオキシメチル基等の水酸基の保護基を示す。

発 明 の 開 示

本発明者らは、インドロピロロカルバゾール誘導体〔I〕の製造法について検討を重ねた結果、高い生理活性を有する化合物を取り扱う工程が最終工程のみとすることができる点で、工業的な製造法として優れた本発明のインドロピロロカルバゾール誘導体〔I〕の製造法を見出して、本発明を完成した。さらに、本発明のインドロピロロカルバゾール誘導体〔I〕の製造法に使用する各製造中間体が新規物質であることも併せて見出した。

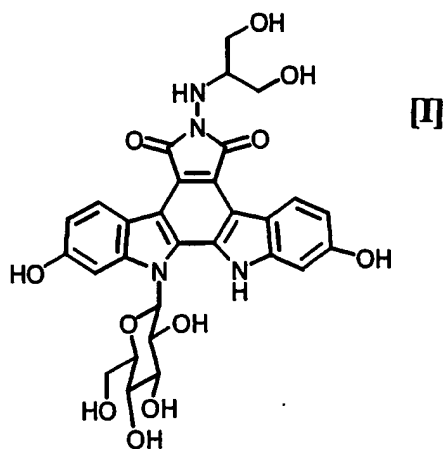
すなわち、本発明は、以下の（１）～（３６）の各項に記載した事項に関するものである。

10 （１）一般式〔II〕：



〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、R⁷及びR⁸は同一又は異なってもよく、水素原子又は水酸基の保護基を示す〕で表される化合物の保護基を除去することを特徴とす

15 る、式〔I〕：

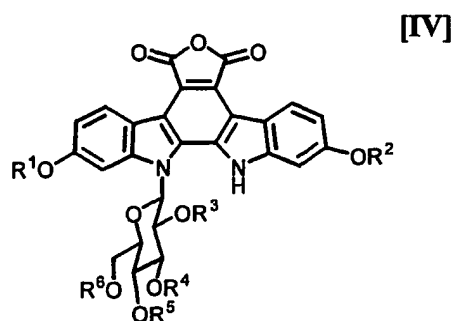


で表されるインドピロロカルバゾール誘導体の製造法。

(2) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 がベンジル基である (1) 項記載の製造法。

5 (3) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がベンジル基であり、 R^7 及び R^8 が水素原子である (1) 項記載の製造法。

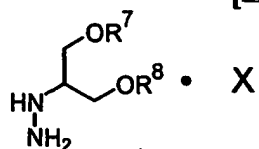
(4) 一般式 [I I] で表される化合物が、一般式 [I V] :



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なっているもよく

10 、水酸基の保護基を示す] で表される化合物と、一般式 [I I I] :

[III]



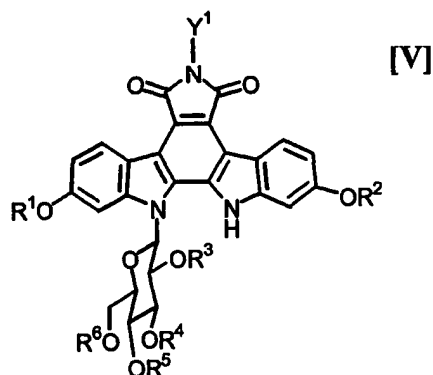
[式中、Xは酸分子を、R⁷ 及びR⁸ は同一又は異なっているもよく、水素原子又は水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩とを、酸捕捉剤の存在下で反応させることにより得られる、(1) 項記載の製造法。

(5) R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 及びR⁸ がベンジル基である (4) 項記載の製造法。

(6) R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及びR⁶ がベンジル基であり、R⁷ 及びR⁸ が水素原子である (4) 項記載の製造法。

(7) Xがシュウ酸である (4) 項記載の製造法。

(8) 一般式 [IV] で表される化合物が、一般式 [V] :

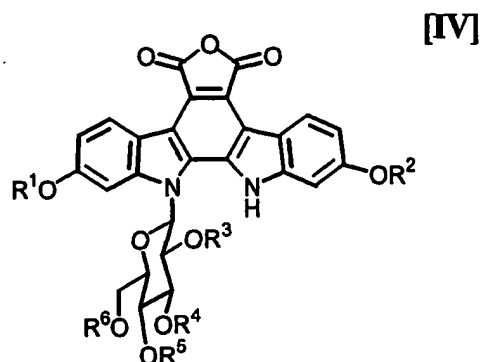


10 [式中、Y¹ は水素原子、炭素数1～4個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又はアラルキル基を、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及びR⁶ は同一又は異なっているもよく、水酸基の保護基を示す] で表される化合物を、不活性溶媒中塩基で処理することにより得られる、(4) 項記載の製造法。

(9) Y¹ がメチル基である (8) 項記載の製造法。

15 (10) R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及びR⁶ がベンジル基である (8) 項記載の製造法。

(11) 一般式 [IV] :

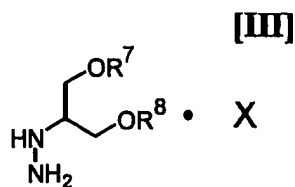


[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す] で表される化合物。

(12) R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ がベンジル基である (11)

5 項記載の化合物。

(13) 一般式 [III] :



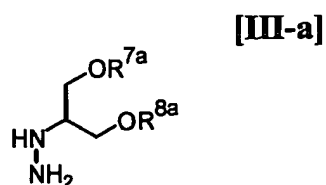
[式中、Xは酸分子を、R⁷ 及び R⁸ は同一又は異なってもよく、水素原子又は水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩。

(14) R⁷ 及び R⁸ がベンジル基である (13) 項記載の化合物。

10 (15) R⁷ 及び R⁸ が水素原子である (13) 項記載の化合物。

(16) Xがシュウ酸である (13) 項記載の化合物。

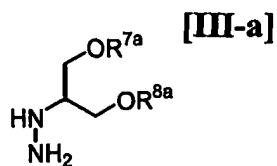
(17) 一般式 [III-a] :



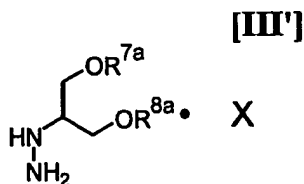
[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体。

(18) R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基である (17) 項記載の化合物。

(19) 一般式 [III-a] :

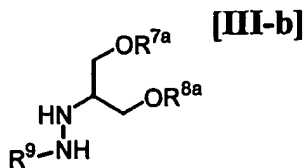


5. [式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体を酸と反応させることを特徴とする、一般式 [III'] :



[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は前記の意味を有し、Xは酸分子を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩の製造法。

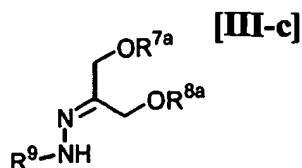
- 10 (20) R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基である (19) 項記載の製造法。
- (21) 一般式 [III-a] で表されるヒドラジンジオール誘導体が、一般式 [III-b] :



[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体のアミノ基の保護基を脱離することにより得られる、(19) 項記載の製造法。

- 15 (22) R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基であり、 R^9 が *t*-ブトキシカルボニル基である (21) 項記載の製造法。

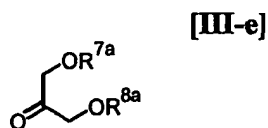
(23) 一般式 [III-b] で表されるヒドラジンジオール誘導体が、一般式 [III-c] :



[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラゾン誘導体を還元することにより得られる、(21) 項記載の製造法。

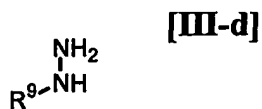
(24) R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基であり、 R^9 が *t*-ブトキシカルボニル基である (23) 項記載の製造法。

(25) 一般式 [III-c] で表されるヒドラゾン誘導体が、一般式 [III-e] :



10

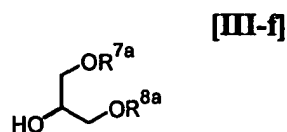
[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す] で表されるジヒドロキシアセトン誘導体を、混合溶媒中で一般式 [III-d] :



15 [式中、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラジン誘導体と反応させることにより得られる、(23) 項記載の製造法。

(26) R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基であり、 R^9 が *t*-ブトキシカルボニル基である (25) 項記載の製造法。

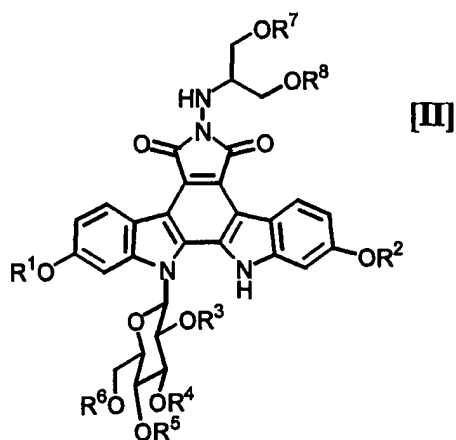
(27) 一般式 [III-e] で表されるジヒドロキシアセトン誘導体が、
一般式 [III-f] :



[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す] で表されるプロパントリオール誘導体を不活性溶媒中触媒及び緩衝剤存在下
5 で次亜塩素酸塩と反応させることにより得られる、(25) 項記載の製造法。

(28) R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基である (27) 項記載の製造法。

(29) 一般式 [III] :

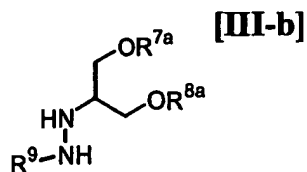


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってもよく、水素原子又は水酸基の保護基を示す] で表される化合物。
10

(30) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 がベンジル基である (29) 項記載の化合物。

(31) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がベンジル基であり、 R^7 及び R^8 が水素原子である (29) 項記載の化合物。

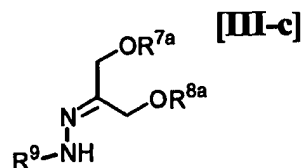
15 (32) 一般式 [III-b] :



[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は水酸基の保護基を、 R^9 はアミノ基の保護基を示す]
] で表されるヒドラジンジオール誘導体又はその塩。

(33) R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基であり、 R^9 が *t*-ブトキシカルボニル基である (32) 項記載の化合物。

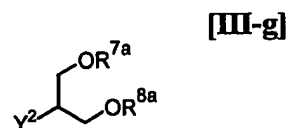
5 (34) 一般式 [III-c] :



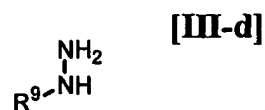
[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラゾン誘導体。

(35) R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基であり、 R^9 が *t*-ブトキシカルボニル基である (34) 項記載の化合物。

10 (36) 一般式 [III-b] で表されるヒドラジンジオール誘導体が、
一般式 [III-g] :



[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 Y^2 は脱離基を示す] で表されるプロパンジオール誘導体を不活性溶媒中で、
一般式 [III-d] :



15 [式中、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラジン誘導体と反応させることにより得られる、(21) 項記載の製造法。

発明を実施するための最良の形態

本発明について具体的且つ詳細に説明する。

5 本明細書で使用する用語について説明する。

「炭素数1～4個のアルキル基」とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基又は t -ブチル基等の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が好ましく、より好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基又はブチル基である。

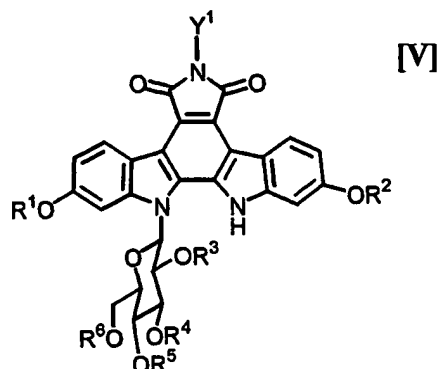
「アラルキル基」とは、例えばベンジル基、1-ナフチルメチル基又は2-ナフチルメチル基等の炭素数7～12個のアラルキル基を意味し、好ましくはベンジル基である。

「酸分子」とは、例えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、メチルスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、シュウ酸又はプロピオン酸等のプロトン酸を意味し、好ましくはシュウ酸である。

「水酸基の保護基」とは、例えばベンジル基、 p -ニトロベンジル基、 p -メトキシベンジル基又はベンジルオキシメチル基等の水酸基の保護基が挙げられ、好ましくはベンジル基である。

20 「アミノ基の保護基」とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 t -ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基等の水酸基の保護基が挙げられ、好ましくは t -ブトキシカルボニル基である。

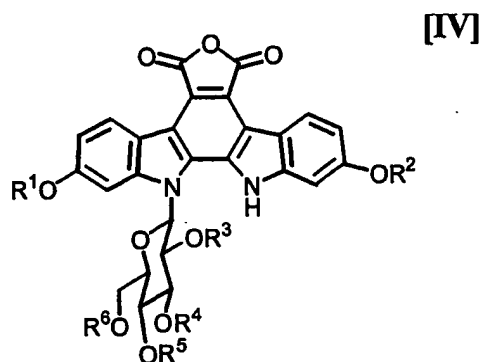
本発明の製造法の最初の工程、すなわち、一般式〔IV〕：



〔式中、 Y^1 は水素原子、炭素数 1～4 個のアルキル基、フェニル基、ベンジル
オキシメチル基又はアラルキル基を、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は
同一又は異なっているもよく、水酸基の保護基を、 R^7 及び R^8 は同一又は異なっ
ていてもよく、水素原子又は水酸基の保護基を示す〕で表される化合物を、不活

5 性溶媒中塩基で処理して、

一般式 [IV] :



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記の意味を示す〕で表され
る化合物を製造する工程は、通常、一般式 [V] で表される化合物 1 モルに対し
て、塩基を 50 モルないし 100 モル、好ましくは 50～70 モル用いて、反応
10 に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール
又は t -ブタノール等のアルコール類、ジメチルスルホキサイド、又はそれらの
混合溶媒等が挙げられ、特にメタノール、エタノール又はイソプロパノール等が

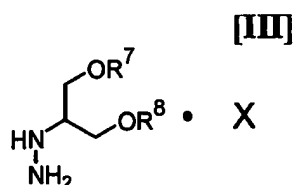
好ましい。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムメトキシ
 イド、ナトリウム メトキシイド、ナトリウム t-ブトキシイド又はカリウム
 t-ブトキシイド等の塩基が挙げられ、中でも水酸化ナトリウム、水酸化カリウ
 5 ム又はナトリウム メトキシイド等が好適である。

反応温度は、通常、室温～約60℃、好ましくは約30℃～50℃であり、反
 応時間は、通常、1時間～1日間、好ましくは3時間～10時間である。

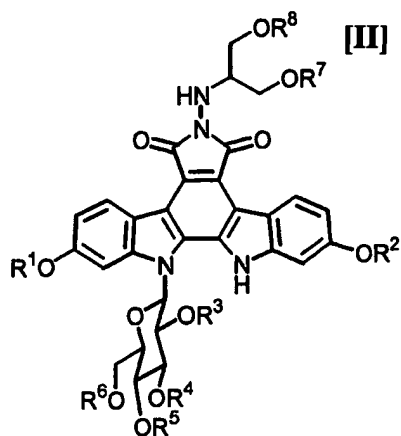
上記工程に使用される原料化合物である一般式[V]で表される化合物は、例
 えば国際公開WO95/30682号公報記載の方法等により製造・入手可能で
 10 ある。

前工程で得られた化合物[IV]を、一般式[III]：



[式中、Xは酸分子を、R⁷及びR⁸は同一又は異なっていてもよく、水素原子
 又は水酸基の保護基を示す]で表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩と、

15 酸捕捉剤の存在下で反応させて、一般式[II]：



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は前記の意味を示す〕で表される化合物を製造する工程は、通常、一般式〔I V〕で表される化合物1モルに対して、一般式〔I I I〕で表される化合物を等モルないし1.5モル、好ましくは1.2～1.3モル用いて、酸捕捉剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

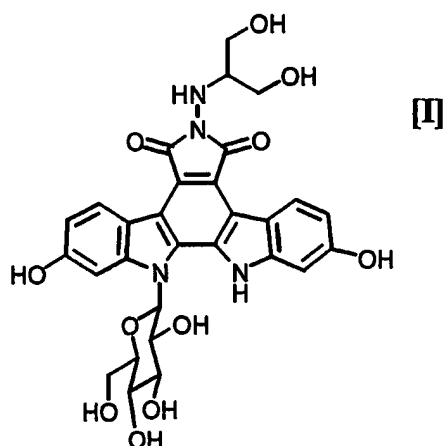
当該不活性溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキサイド、N-メチルピロリドン又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はN-メチルピロリドン等が好ましい。

反応温度は、通常、室温～約60℃、好ましくは約30℃～50℃であり、反応時間は、通常、1時間～1日間、好ましくは1時間～3時間である。

当該酸捕捉剤としては、例えばトリエチルアミン又は4-ジメチルアミノピリジンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

15

前工程で得られた化合物〔I I〕の保護基を除去することにより、式〔I〕：



で表されるインドロピロロカルバゾール誘導体を製造する工程は、接触還元下に

本反応を行う場合、触媒としては、例えばパラジウム-炭素触媒又はラネーニッケル触媒等が挙げられる。

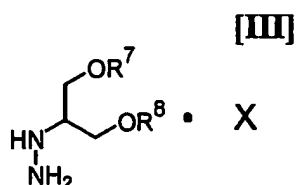
接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～2気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料である一般式 [I I] で表される化合物の重量1に対して、通常、1/100～1倍量、好ましくは1/100～1/10倍量である。

反応溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール又はブタノール等のアルコール系溶媒とテトラヒドロフランとの混合溶媒が挙げられ、メタノール/テトラヒドロフラン (50/50) の混合溶媒が好ましい。

反応温度は、通常、約-30℃～60℃、好ましくは約0℃～50であり、反応時間は、通常、瞬時～7日間、好ましくは瞬時～24時間である。

以上の各製造工程で得られる化合物は、それ自体既知の方法、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離精製法を必要に応じて単独又は適宜組み合わせて用いて精製・単離することができる。

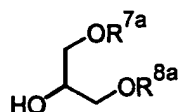
本発明の製造法における原料化合物の一つである一般式 [I I I] :



[式中、Xは酸分子を、R⁷ 及びR⁸ は同一又は異なってもよく、水素原子又は水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩を製造する各工程について説明する。

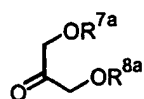
一般式 [I I I-f] :

[III-f]



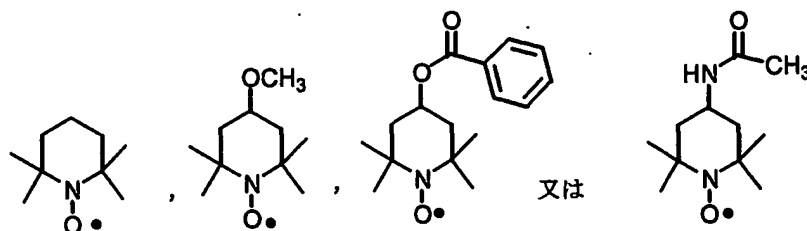
〔式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す〕で表されるプロパントリオール誘導体を不活性溶媒中触媒及び緩衝剤存在下で次亜塩素酸塩と反応させて、一般式 [III-e] :

[III-e]



- 5 〔式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は前記の意味を示す〕で表されるジヒドロキシアセトン誘導体を製造する工程は、不活性溶媒に触媒及び緩衝剤を加え、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で次亜塩素酸塩を1時間～3時間、好ましくは1.5時間～2時間かけて加え、同温度で1時間～3時間、好ましくは1.5時間～2時間反応させることにより行うことができる。
- 10 一般式 [III-f] で表されるプロパントリオール誘導体に1モルに対し、触媒を0.005モル～1.0モル、好ましくは0.05モル～0.15モル、緩衝剤を0.5モル～2.0モル、好ましくは1.0モル～1.5モル、次亜塩素酸塩を0.5モル～2.0モル、好ましくは1.0モル～1.5モルの割合で使用することができる。
- 15 当該工程で使用される不活性溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアルデヒド、ジメチルアセタミド、アセトニトリル、プロピオニトリル、トルエン、キシレン又はベンゼン等が挙げられ、好ましくはアセトニトリル又はプロピオニトリルである。

当該工程で使用される触媒としては、



等があげられる。なお、当該触媒は、市販又は文献記載の公知化合物であるので、入手可能である。

当該工程で使用される緩衝剤としては、次亜塩素酸塩の添加による反応液の pH の変化を抑制できるものならば何れでもよいが、0.5%～飽和の炭酸水素ナ

5 トリウム水溶液又はリン酸緩衝液等が挙げられる。

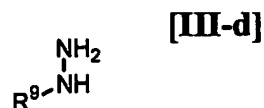
当該工程で使用される次亜塩素酸塩としては、例えば次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム又は次亜塩素酸カルシウム等が挙げられる。

当該工程に使用される原料（一般式 [I I I - f] で表される化合物）は、公知の方法（カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー（Canadian
10 Journal of Chemistry）第62巻第241頁（1984年）により製造できるし、また市販品を利用することもできる。

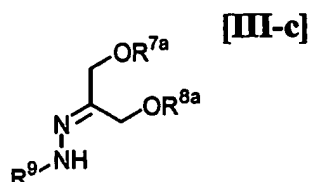
当該工程については、公知の方法（テトラヘドロン（Tetrahedron）第55巻第739頁（1999））の場合、反応液とは別に次亜塩素酸ナトリウム溶液を炭酸水素ナトリウムで pH 9.5 に調整し、直ちに反応溶液に加える
15 ことが行われている。この場合、pH 調整時に塩素ガスが発生するので工業的な製造法として不適当であるという欠点及び次亜塩素酸塩を正確に添加することが困難であることから過度の酸化により不純物が生成するという欠点があった。本発明においては、予め緩衝剤を反応液に加え、ついで次亜塩素酸塩を徐々に添加することにより、当該公知の方法の欠点を解消し、さらに当該工程の収率を向上
20 させることができる。

ついで得られた一般式 [I I I - e] で表されるジヒドロキシアセトン誘導体

を混合溶媒中で一般式 [III-d] :



[式中、R⁹ はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラジン誘導体と反応させることにより、一般式 [III-c] :



- [式中、R^{7a}、R^{8a} 及び R⁹ は前記の意味を示す] で表されるヒドラゾン誘導体を製造する工程は、混合溶媒中で 70℃～80℃、好ましくは 70～75℃
5 導体を製造する工程は、混合溶媒中で 70℃～80℃、好ましくは 70～75℃
で同温度で 1 時間～3 時間、好ましくは 1 時間～1.5 時間反応させることにより行うことができる。

- 一般式 [III-e] で表されるジヒドロアセトン誘導体に 1 モルに対し、一般式 [III-d] で表されるヒドラジン誘導体を 1.0 モル～8.0 モル、好
10 ましくは 1.1 モル～1.5 モルの割合で使用する可以使用することができる。

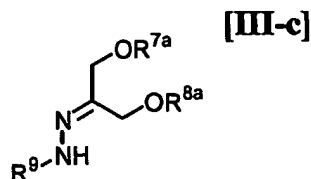
当該工程で使用される混合溶媒は、ベンゼン、トルエン、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリル等とヘキサン又はヘプタン等の脂肪族炭化水素とを 50 : 1～10 : 1 (体積比)、好ましくは 30 : 1～20 : 1 (体積比) で混合した混合溶媒である。

- 15 当該工程に関して、公知の方法 (ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry) 第 46 巻 第 5413 頁 (1981 年)) では、単一溶媒 (ヘキサン) 中で 20 分間還流というような反応条件で行われている。当該条件で当該工程を実施すると、製造されるヒドラゾン誘導体の純度が低いこと、及び、このとき生成した副生成物が最
20 終製品に残存するという問題点がある。

本発明においては、当該混合溶媒中で 70℃～80℃で 1 時間～3 時間反応後

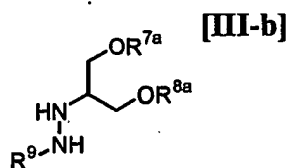
、しかも60℃で一般式 [I I I - c] で表されるヒドラゾン化合物を結晶化し、その後徐々に室温とすることにより公知の方法の問題点を解決できる。

一般式 [I I I - c] :



5

[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラゾン誘導体を還元し、一般式 [I I I - b] :



- 10 [式中、 R^{7a} 、 R^{8a} 及び R^9 は前記の意味を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体を製造する工程は、不活性溶媒の存在下又は非存在下で2～5倍モルの還元剤を、0℃～80℃、好ましくは0℃～70℃で30分間～48時間、好ましくは1時間～41時間反応させることにより実施することができる。

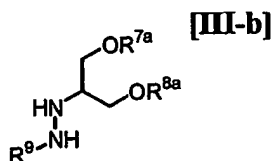
- 15 当該工程で使用される不活性溶媒としては、たとえばヘプタン、ヘキサン、メタノール、エタノール又はテトラヒドロフラン等の有機溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、エタノール又は非存在下である。

- 当該工程で使用される還元剤としては、例えば BH_3 - テトラヒドロフラン錯体、 $NaBH_4$ 、 $NaHB(OAc)_3$ 、 NaH_3BCN 、ジボラン、 BH_3 - ジメチルスルフィド、ラネーニッケル、ジイソブチルアルミニウムヒドライド (DIBAL)、 $Zn(BH_4)_2$ 、 $LiBH_4$ 、Pt - S / C 又はL
- 20

i A l H₄ 等の還元剤が挙げられ、好ましくはB H₃ -テトラヒドロフラン錯体又はN a B H₄ である。

当該還元剤がホウ素化合物の場合、反応系内でB H₃ の発生を促進させるため、例えばB F₃、B C l₃、硫酸、メタンスルホン酸、p -トルエンスルホン酸、
5 塩酸、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル又はメチルヨー
ージド等を還元剤1. 0モルに対して0. 5～1. 0モルを添加してもよい。

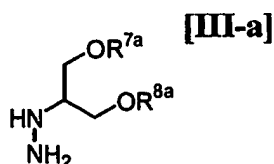
一般式 [I I I - b] :



10 [式中、R^{7 a}、R^{8 a} 及びR⁹ は前記の意味を示す] で表されるヒドラジンジ
オール誘導体のアミノ基の保護基 (R⁹) を脱離する工程は、例えばテトラヒド
ロフラン等の溶媒中で2～20当量の無機酸を50℃～100℃で3時間～24
時間作用させることにより実施できる。

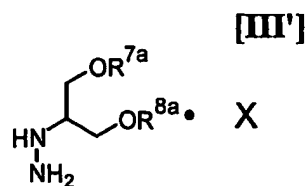
無機酸としては、例えば塩酸、硫酸又は硝酸が挙げられ、6 -規定塩酸が好ま
15 しい。

得られた一般式 [I I I - a] :



[式中、R^{7 a} 及びR^{8 a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示
20 す] で表されるヒドラジンジオール誘導体を酸と反応させて、

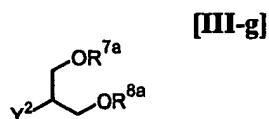
一般式 [I I I'] :



[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は前記の意味を示し、Xは酸分子を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩を製造する工程は、例えばメチル＝ t －ブチル＝エーテル又はメチル＝ t －ブチル＝エーテルとメタノールの混合溶媒等の不活性溶媒中で室温～40℃で30分間～2時間0.5当量～2当量の酸と反応させることにより実施される。

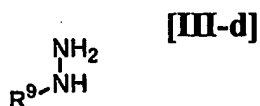
当該工程で使用される酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、メチルスルホン酸、 p －トルエンスルホン酸、シュウ酸又はプロピオン酸等のプロトン酸が挙げられ、好ましくはシュウ酸である。

また、一般式 [I I I－g] :



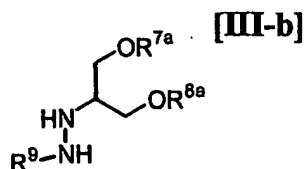
[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 Y^2 は脱離基を示す] で表されるプロパンジオール誘導体を不活性溶媒中で、

一般式 [I I I－d] :



[式中、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラジン誘導体と反応さ

せることにより一般式 [I I I - b] :



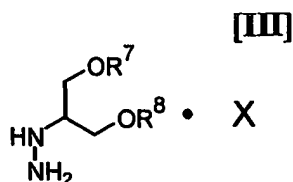
- [式中、 R^{7a} 、 R^{8a} 及び R^9 は前記の意味を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体を製造する工程は、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキサイド等の不活性溶媒中
- 5 $80^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $100^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ で50時間～100時間、好ましくは70時間～80時間反応させることにより行うことができる。

一般式 [I I I - d] で表されるヒドラジン誘導体の使用量は、一般式 [I I I - g] で表されるプロパントリオール誘導体に対して1当量～20当量、好ましくは1.5当量～3当量である。

- 10 ここで、 Y^2 で示される脱離基は、例えばメチルスルフォニルオキシ基、クロロメチルスルフォニルオキシ基、p-トルエンスルフォニルオキシ基、トリフルオロメチルスルフォニルオキシ基又はp-ニトロベンゼンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。

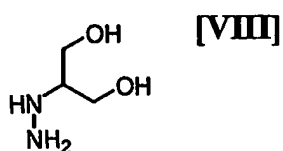
- 一般式 [I I I - g] で表されるプロパントリオール誘導体は、例えばジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイティ・パーキン・トランザクション-I (Journal of the Chemical Society Perkin Transaction-I) 2757頁 (1988) 等の文献に記載された製造法又はそれに準ずる製造法により入手可能である。
- 15

- 20 本発明の製造法における原料化合物の一つである一般式 [I I I] :



[式中、Xは酸分子を、 R^7 及び R^8 は水素原子又は水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩において、 R^7 及び R^8 が水素原子である化合物は、国際公開WO 95 / 3 0 6 8 2に開示された製造法により

5 式 [V I I I] :



で表される化合物を製造後、一般式 [I I I - a] で表されるヒドラジンジオール誘導体をその酸付加塩に変換する前記の工程と同様に処理することにより製造することができる。

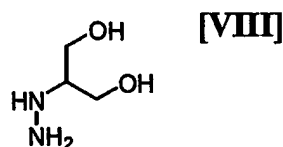
10

以上の各製造工程で得られる化合物は、それ自体既知の方法、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離精製法を必要に応じて単独又は適宜組み合わせて用いて精製・単離することができる。

15

次に、本発明の製造法の工業的な製造法としての有用性について説明する。

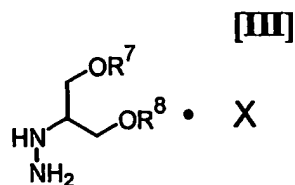
公知物質（国際公開WO 95 / 3 0 6 8 2に開示）である式 [V I I I] :



で表される化合物は油状物であり、安定性が低いことなどから低温下溶媒中で保

存しなければならないのに対し、本発明の製造原料の一つである一般式

[I I I] :



〔式中、Xは酸分子を、R⁷及びR⁸は水素原子又は水酸基の保護基を示す〕で

- 5 表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩は結晶であるため、単離がしやすく且つ安定性が高いことから、工業的な製造には公知物に比べより好適な性状を備えている。

- また、表1の試験結果から明らかなように、公知の製法（国際公開WO 95／30682に開示された製法）が經由する中間体に比べ、本発明の製造法に係わる製造中間体は格段にトポイソメラーゼI阻害活性が低いことから特殊な隔離した設備を使用することなく、通常の設備で製造することができ、さらに当該製造工程に携わる作業者が、高活性化合物に被爆する危険性を削減することができる。したがって、本発明の製造法は、公知の方法に比べて製造設備の面及び作業者の安全性の面で優れた工業的製造法であると言える。
- 10

表1 トポイソメラーゼ I 阻害活性

試験化合物	EC ₅₀ (μM)
実施例1の目的化合物	> 1, 000
実施例2の目的化合物	> 1, 000
比較例(化合物 [b]) (R ^a =メチル基)	0.68
比較例(化合物 [c])	0.18

なお、トポイソメラーゼ I 阻害活性はヨシナリ、ティー (Yoshinari, T) ら、*キャンサー・リサーチ (Cancer Research)* 第55巻
5 1310頁(1995年)に記載の方法により測定した。

表中、EC₅₀ はトポイソメラーゼ I 活性を50%阻害するのに要する化合物の濃度を意味する。

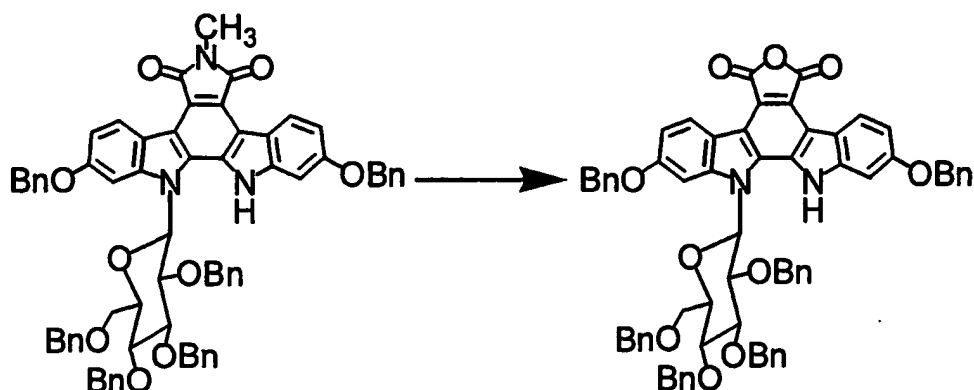
実施例

10

以下、実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。なお、Bnはベンジル基を、Bocはt-ブトキシカルボニル基をそれぞれ意味する。

15 実施例 1

1'2, 1'3-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-1'3-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]カルバゾール-5, 6-ジカルボン酸無水物の製造



300 mL容4径フラスコに攪拌機、温度計をセットし、エタノール36 mLを入れた。攪拌しながら12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-13-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-6-メチル-5, 7(6H)-ジオン(670 mg, 0.62 mmol)を入れ室温で1時間攪拌した。同温度で5N-水酸化カリウム水溶液(8 mL)を20分かけて滴下した。内温を60℃にし4時間攪拌した後室温で一夜攪拌した。得られた褐色溶液にトルエン(20 mL)を加え、同温度で1.0N-塩酸(62 mL)を30分かけて滴下し、pH2.6とした。この黄色溶液にテトラヒドロフラン(10 mL)を加え6時間攪拌した。水層(下層)を分離し、有機層を精製水(10 mL×2回)、飽和食塩水(10 mL)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム(5 g)で乾燥し、濾過した。減圧で溶媒を留去した後、黄色油状残渣の目的化合物である12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-13-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]カルバゾール-5, 6-ジカルボン酸無水物(0.63 g; 収率85%)を得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃, δ ppm): 10.79(1H, br. s.), 9.04(1H, d, J=9.2Hz), 8.95(1H, d, J

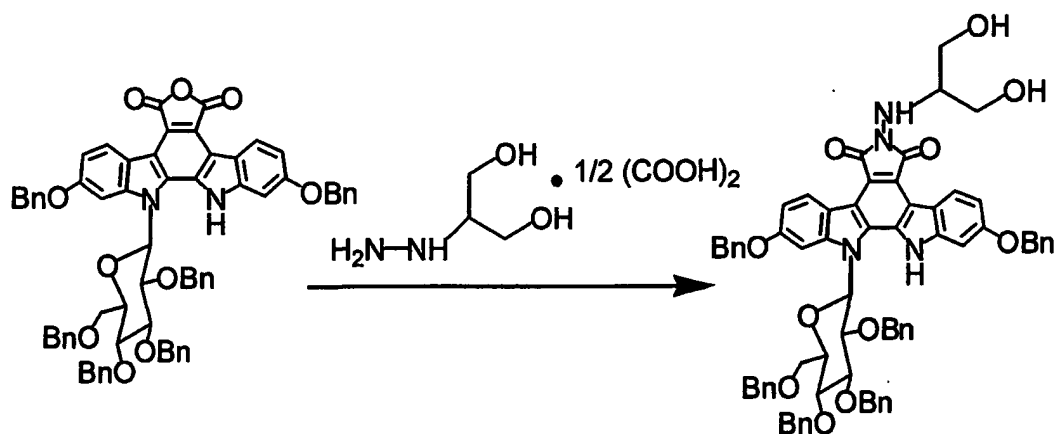
= 9.6 Hz), 7.26 (32H, m), 6.17 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.89 (10H, m), 4.32 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.96 (6H, m), 3.13 (1H, d, J = 10.2 Hz)

5

実施例 2

12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-6-N-(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシアセチルアミノ)-13-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロ
ロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオンの製造

10



50 mL容3径フラスコに、実施例1で得られた12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-13-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]カルバゾール-5, 6-ジカルボン酸無水物 (1.46 g) 及びN, N-ジメチルアセトアミド (15 mL) を入れた。攪拌しながらN-(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシアセチル) ヒドラジン シュウ酸塩 (0.23 g) 及びトリエチルアミンを加えた。内温を60℃にし1.5時間攪拌した後室温に冷却した。得られた橙色溶液にメチル= t-ブチル=エーテル (10 mL)、精製水 (5 mL) を加え30分攪

5 拌した。水層（下層）を分離し、有機層を水（5 mL×2回）、飽和食塩水（10 mL）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム（5 g）で乾燥し、濾過した。減圧で溶媒を留去した後、橙色残渣の目的化合物である12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-6-N-（1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチルアミノ）-13-（β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル）-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7（6H）-ジオン（1.47 g；収率92%）を得た。

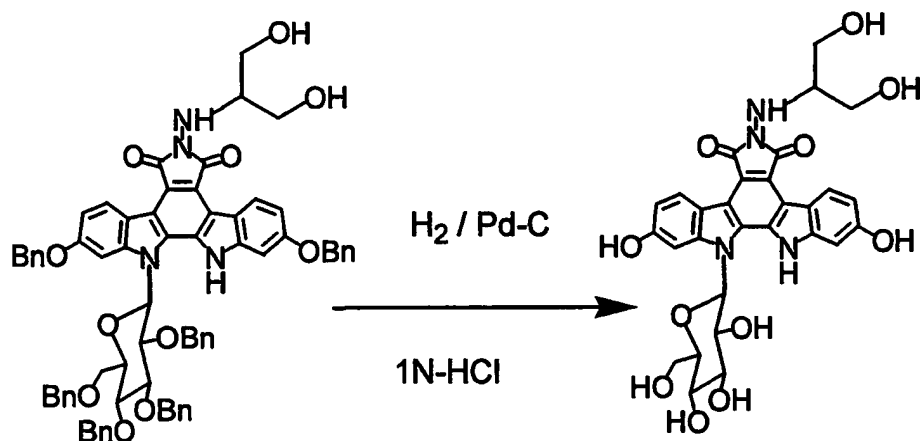
10 ¹H-NMR（270MHz, CDCl₃）, δ（ppm）：10.68（1H, br. s.）, 9.14（1H, d, J=9.2Hz）, 9.05（1H, d, J=9.6Hz）, 7.27（32H, M）, 6.20（2H, d, J=6.9Hz）, 5.83（1H, d, J=8.9Hz）, 4.87（11H, m）, 4.32（1H, t, J=9.4Hz）, 3.77（13H, m）, 3.05（1H, d, J=9.9Hz）

15

実施例 3

12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロオキシ-6-N-（1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチルアミノ）-13-（β-D-グルコピラノシル）-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7（

20 6H）-ジオンの製造



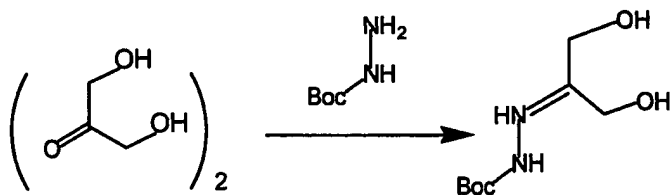
水添装置に、実施例2で得られた12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-6-N-(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-13-(β -D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン(500mg)及びメタノール/テトラヒドロフラン(50/50)(10 mL)を入れ、溶解確認し、10%パラジウム炭素(100mg)と1N-塩酸(100 μ L)を加えた。水素置換を3回行った後、水素圧を29.4パスカルに設定し、内温を40℃にし3時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過した後、濾液に活性炭(50mg)を加え、1時間攪拌した。活性炭を濾過後、精製水(1mL)とヘプタン(40mL)を加え、分液した。水槽を減圧で溶媒を留去し、1mLまで濃縮し、さらに攪拌をしながらメタノール(3mL)をゆっくり滴下した。懸濁液(無晶形析出)を90℃まで加熱し、還流を9時間行った後、室温まで冷却後、一晚攪拌した。懸濁液を濾過し、無晶形物質(無晶形、橙色、170mg; 収率64%)を得た。その無晶形物質にメタノール(3mL)を加え、9時間還流後、室温まで冷却し、一晚攪拌した。懸濁液を濾過し、黄色結晶物質(100mg; 収率59%)を得た。この黄色結晶物質のマススペクトル、赤外線吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトルの各データが国際公開WO 95/30682の実施例1記載の化合物と一致したことにより、当該黄色結晶

物質を12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロオキシ-6-N-(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-13-(β -D-グルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオンと同定した。

5

実施例 4

1, 2-ジヒドロキシアセトン t-ブトキシカルボニルヒドラゾンの製造

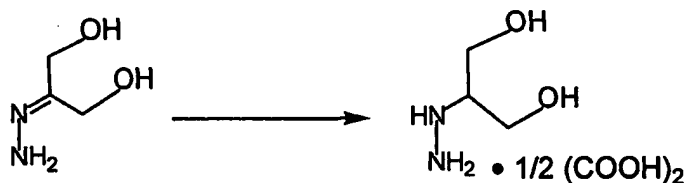


攪拌機、温度計、窒素ガス導入管を付けた10L容4径フラスコに窒素ガス気
流下、室温で攪拌しながらエタノール (6 L)、1, 3-ジヒドロキシアセト
ン二量体 (137.82 g, 0.765 mol)、t-ブトキシカルボニルヒ
10 ラジド (198.24 g, 1.5 mol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し
た後、反応溶液を外温50℃で約0.5 Lまで減圧濃縮した。濃縮液に酢酸エチ
ル (2.5 L) を加え約0.5 Lまで減圧濃縮した。更に酢酸エチル (2.5 L
) を加え約0.5 Lまで減圧濃縮した。濃縮液に酢酸エチル1.5 Lを加え外温
15 25℃で、1時間攪拌した。その後5℃まで冷却し1時間30分攪拌した後、析
出結晶を濾取し、酢酸エチル 550 mLで洗浄し、40℃で一晩真空乾燥して
無色結晶の1, 2-ジヒドロキシアセトン t-ブトキシカルボニルヒドラゾン
(285.43 g ; 収率93%) を得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆,), δ (ppm) : 9.97 (1H, br. s,), 5.60 (1H, br. s,), 4.87 (1H, t, J = 5.61 Hz), 4.24 (1H, br. s,), 3.93 (2H, d, J = 5.61 Hz), 1.42 (9H, s)

20

実施例 5

N-(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチル) ヒドラジン ヘミシュウ酸塩の製造

- 5 攪拌器、ジムロート、滴下ロート、温度計、窒素ガス導入管を付け、油浴に設置した3L容4径フラスコに1, 2-ジヒドロキシアセトン t-ブトキシカルボニルヒドラゾン (102.11g, 0.5mol) 及びテトラヒドロフラン (204mL) を加えた。この懸濁溶液に1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体溶液 (0.75L, 0.75mol) を-4~3℃で40分間で滴下した。反応溶液を-3~3℃で1時間攪拌した後、6-規定塩酸 (208mL) を15分間で滴下した (内温は11.2℃上昇した)。反応溶液を油浴中で1時間還流煮沸し、次いで冷却し、15℃以下で30分間攪拌した。反応溶液を約300 mLまで濃縮後、濃縮溶液を5℃で一晩放置した。析出した硼酸を濾去し、精製水 (100mL×2) で洗浄した。濾液と洗液合わせ (約500mL)、Dowex 50×4 (約1.5L) に付し、Dowex 50×4を水 (6L) で洗浄し、次いで0.6Nアンモニア水 (6L) で目的物を溶出した。目的画分 (約1.5L) を集め、減圧下、外温45℃で油状になるまで濃縮した。得られた濃縮残渣に精製水 (1.0L) を加え減圧下、外温45℃で油状になるまで濃縮した。更に室温で24時間減圧濃縮し、無色油状残渣としてN-(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチル) ヒドラジン (49.6g) を得、-30℃冷保により固化した。

得られた固化物及びメタノール (250mL) を窒素気流下1L容4径フラス

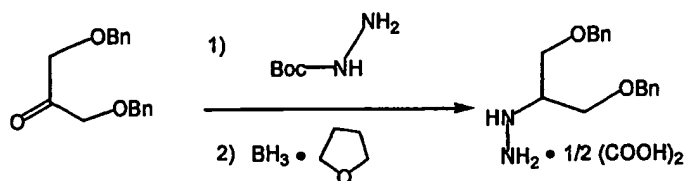
コに入れ、攪拌下シュウ酸 (23.02 g, 0.28 mol) をメタノール (250 mL) に溶解した液を22分間で滴下 (17℃から最高39.4℃まで上昇) した。滴下と同時に結晶が析出した。室温で3時間攪拌後、5℃まで冷却し、1時間攪拌した。結晶を濾取し、メタノール (250 mL) で洗浄し、室温で18時間減圧乾燥して無色結晶として目的化合物であるN-(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチル) ヒドラジン ヘミシュウ酸塩 (59.2 g; 収率78.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O), δ (ppm) : 3.69 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.20 (1H, m)

10

実施例 6

N-(1-ベンジルオキシメチル-2-ベンジルオキシエチル) ヒドラジン ヘミシュウ酸塩の製造



1, 3-ベンジルオキシ-2-プロパノン (113 g, 395 mmol), (アル・シュクラ (R. Csuk et al) テトラヘドロン (Tetrahedron) 第55巻739頁-750頁 (1999年) 参照)、t-ブトキシカルボニルヒドラジン (57.4 g, 435 mmol)、ヘプタン (1.57 L) の混合溶液を還流下で1時間攪拌し、室温まで冷却した後、析出した生成物を濾取して減圧乾燥することにより、ヒドラゾン誘導体を得た (120 g; 収率78%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 9.69 (1H, br s,), 7.40-7.25 (10H, m), 4.51 (2H, s), 4.4

9 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.12 (2H, s)

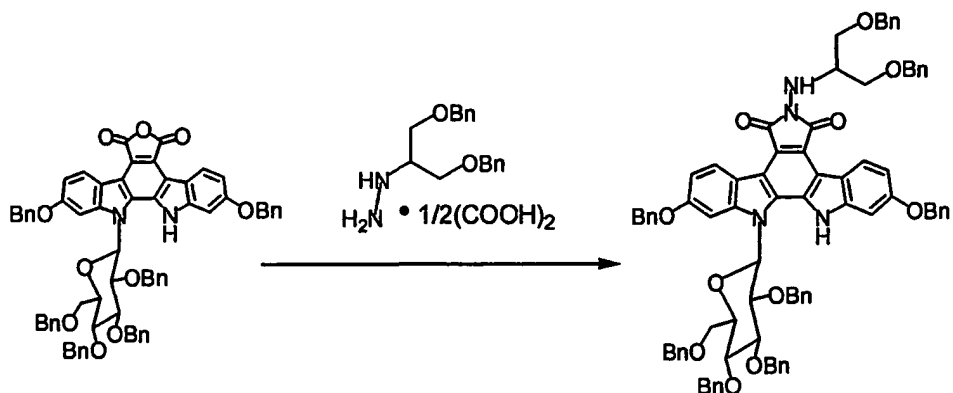
得られたヒドラゾン誘導体のうち10.0g (26.0mmol) をとり、室温でボラン・テトラヒドロフラン (1Mのテトラヒドロフラン溶液、78mL, 5 78mmol) を滴下した後、室温で1時間攪拌し、8℃に冷却して6規定塩酸 (42mL) を滴下した。この混合物を内温65度で10分攪拌後、0℃に冷却して10%炭酸ナトリウム溶液 (280mL) を加え、メチル=tert-ブチル=エーテル (100mL) で抽出した。有機層を水で洗浄して硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過した。この溶液にメチル=tert-ブチル=エーテル (90mL) を加
10 えた後、シュウ酸 (1.20g, 13.3mmol) のメタノール (13mL) 溶液を20分かけて滴下した。混合物を20分間攪拌後、析出した生成物を濾取し、減圧乾燥して目的とする表題化合物を得た (5.71g; 収率66%)。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.41-7.26 (10H, m), 5.91-5.62 (4H, br. m., 重水添加により移動)
15 , 4.50 (4H, s), 3.56 (4H, br. d, J=4.9Hz), 3.34 (1H, m)

¹³C-NMR (68MHz, CDCl₃, δ ppm) : 164.7, 138.2, 128.2, 127.5, 127.4, 72.3, 68.3, 59.8
20

実施例 7

12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-6-N-(1-ベンジル
オキシメチル-2-ベンジルオキシエチルアミノ)-13-(β-D-2, 3,
4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-
25 a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール5, 7(6H)-ジオンの製造



- 5 実施例1で得られた12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-13-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]カルバゾール5, 6-ジカルボン酸無水物(1.00g, 0.94mmol)、N-(1-ベンジルオキシメチル-2-ベンジルオキシエチル)ヒドラジン シュウ酸塩(398mg, 1.20mmol)及びN
- 10 , N-ジメチルアセトアミド(9.2mL)の混合物を脱気し、窒素置換後に62℃まで加熱した。この溶液にトリエチルアミン(0.17mL, 1.20mmol)を滴下後、この温度で3時間攪拌し、室温に冷却してメチル=tert-ブチル=エーテル(20mL)と水(4.7mL)を加えた。1N-塩酸水溶液を用いて、水層をpH4とした後、20分攪拌した。有機層を分液して水(6mL)で
- 15 5回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。最後に濾液を減圧濃縮して粗製の目的化合物(1.29g)を得た。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃, δ ppm) : 10.63 (1H, br. s,), 9.24 (1H, br. d, J=9.6Hz), 9.16 (1H, br. d, J=9.6Hz), 7.50-6.84 (42H, m), 6.20 (20 2H, br. d, J=7.6Hz), 5.84 (1H, d, J=8.6Hz),

5. 33 (1H, br. d, $J=3.0\text{ Hz}$), 5. 21 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5. 19 (1H, d, $J=11.9\text{ Hz}$), 5. 16 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5. 08 (1H, d, $J=11.9\text{ Hz}$), 5. 08 (1H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 4. 96 (1H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 4. 89 (1H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 4. 85 (1H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 4. 72 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$), 4. 68 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$), 4. 62-4. 48 (4H, m), 4. 33 (1H, dd, $J=9.6, 9.6\text{ Hz}$), 4. 06-3. 77 (7H, m), 3. 72 (4H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 3. 04 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$)

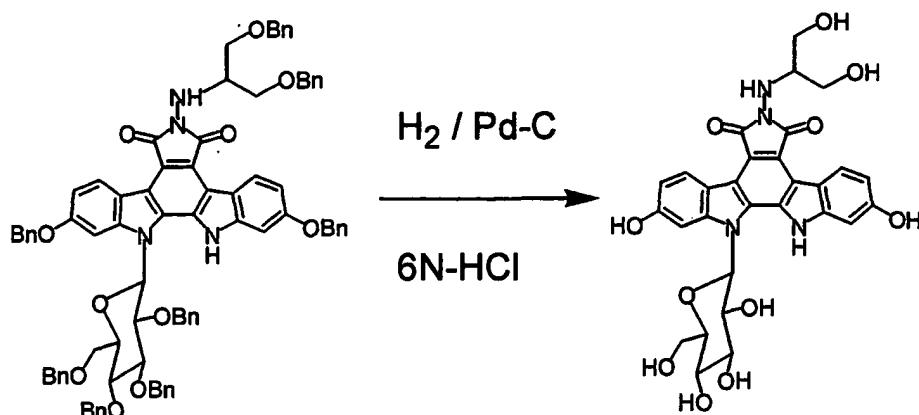
10

$^{13}\text{C-NMR}$ (68MHz, CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$): 168. 8, 168. 7, 159. 4, 159. 3, 143. 2, 142. 9, 138. 0, 137. 9, 137. 6, 136. 9, 136. 8, 136. 6, 136. 0, 130. 2, 128. 7, 128. 6, 128. 5, 128. 4, 128. 3, 128. 2, 128. 2, 128. 1, 128. 0, 127. 9, 127. 8, 127. 7, 127. 6, 127. 5, 127. 4, 127. 3, 126. 9, 126. 6, 119. 4, 119. 1, 118. 0, 116. 9, 116. 7, 116. 1, 110. 4, 96. 7, 96. 3, 85. 8, 84. 7, 80. 9, 77. 4, 77. 2, 76. 0, 75. 9, 75. 4, 74. 9, 73. 9, 73. 3, 73. 2, 70. 7, 70. 4, 69. 9, 69. 8, 66. 7, 58. 7, 49. 4, 30. 9, 27. 0

実施例 8

12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロオキシ-6-N-(1-ヒドロキシ
メチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-13-(β -D-グルコピラノシル)
-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール5, 7 (6

H) -ジオンの製造

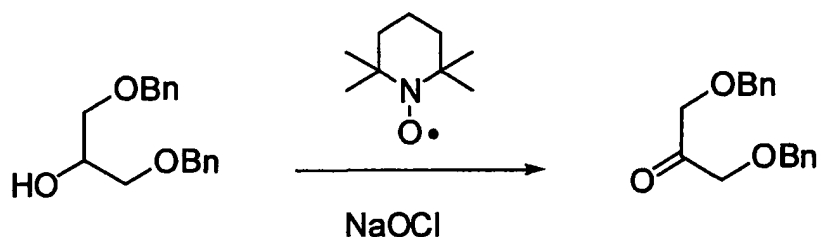


- 水添装置に、実施例7で得られた12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジベンジルオキシ-6-N-(1-ベンジルオキシメチル-2-ベンジルオキシエチルアミノ)-13-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン(600mg)及びエタノール/テトラヒドロフラン(50/50)混合溶媒(12mL)を入れ、溶解確認後、10%パラジウム炭素(120mg)と6N-塩酸(120μL)を加えた。水素置換を3回行った後、水素圧を29.4パスカルに設定し、内温を40℃にし3時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過した後、トリブチルホスフィン(360μL)を加え5分間攪拌し、精製水(824μL)とヘプタン(40mL)を加え、分液した。水槽を減圧で溶媒を留去し、824μLまで濃縮し、さらに攪拌をしながらメタノール(5.5mL)をゆっくり滴下した。懸濁液(無晶形析出)を90℃まで加熱し、還流を9時間行った後、室温まで冷却後、一晚攪拌した。懸濁液を濾過し、黄色結晶(175mg; 収率64%)を得た。この黄色結晶のマススペクトル、赤外線吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトルの各データが実施例3の目的化合物と一致したことにより、本実施例の目的化合物を12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロオキシ-6-N-(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-13-(β-D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ヒドログルコピラノシル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオンと命名した。

ルアミノ) - 13 - (β -D-グルコピラノシル) - 5H-インドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7 (6H) - ジオンと同定した。

実施例 9

5 1, 3-ジベンジルオキシアセトンの製造



- 窒素気流下、メカニカルスターラー及び温度計を取り付けた5000mL四つ口フラスコに1, 3-ジベンジルオキシ-2-プロパノール (100.0 g, 367 mmol)、アセトニトリル (1352 mL)、及び2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ, フリーラジカル (5.74 g, 36.7 mmol) を加え、5分間攪拌した。つづいて、3%重曹水溶液 (1028 g, 367 mmol) を加えた後、氷浴を用いて1.1℃まで冷却した。11.9%次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (市販の10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液を滴定したところ、正確には11.9%であった) (276 g, 441 mmol) を5℃以下を保ちながら (やや発熱を伴う) 2時間以上かけて加え、0.5℃から
- 15 2.0℃で1時間攪拌した。つづいて、反応混合液にメチル=tert-ブチル=エーテル (2700 mL) を加え、10℃以下を保ちながら20分間攪拌し、10分間静置して分液した (水層は1289 gで、pH8であった)。得られた有機層を10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (330 g)、5%食塩水 (200 g) および20%食塩水 (200 g) で順次洗浄した。得られた溶液 (3130 g) を高速
- 20 液体クロマトグラフィーにより分析すると、表題の1, 3-ジベンジルオキシプロパノンが91.8 g (収率93%) 得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.35-7.26

(m, 10H), 4.57 (s, 4H), 4.24 (s, 4H)

- 5℃で一晩保存した後、減圧下40℃の水浴を用いて500mLまで濃縮し、次いでヘプタン500mLを加えた後、減圧下40℃で500mLまで濃縮し、
5 ついでこの工程を2回繰り返す、ヘプタンを加えて濃縮液の液量を500mLに調整し、精製せずに次の工程に使用した。

高速液体クロマトグラフィー測定条件：

カラム：ゾルバックス エスピーシーエヌ (Zorbax SB-CN)

10 測定温度：25℃

移動相：0.1% pH7 リン酸塩緩衝液-アセトニトリル

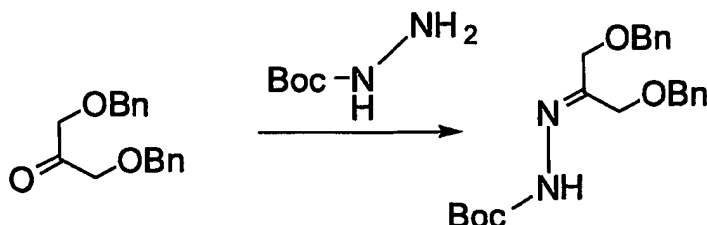
(T=0分, 50:50 (T=15分, 移動層組成：50:50 (T=25分;
移動層組成：5:95)

流量：1.0mL/分

15 検出波長：220nm

実施例 10

1, 3-ジベンジルオキシアセトン t-ブチルオキシカルボニルヒドラゾンの製造



- 20 ジムロート冷却器、メカニカルスターラーおよび温度計の取り付けした5000 mL四つ口フラスコに、実施例 9で得られた混合物(91.8g, 335mmol)を加え、さらにヘプタン(2100mL)を加えて攪拌した。その混合物

を55℃に30分間で加熱した後、*t*-ブチルカルバゼート(63.09 g, 477 mmol)のトルエン溶液(100 mL)を15分間で加えた。さらにその混合物を加熱し、70℃から75℃で1時間攪拌した。

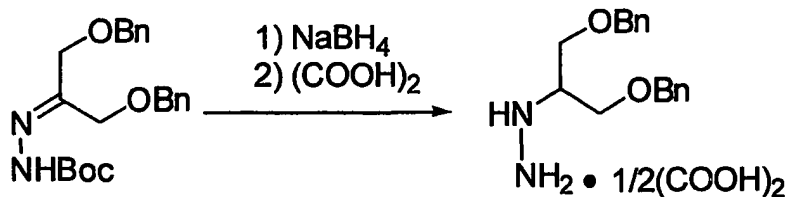
得られた反応液を30分間かけて60℃に冷却した後、目的の1,3-ジベン
5 ジルオキシアセトン *t*-ブチルオキシカルボニルヒドラゾン(50 mg)を種
晶として加え、同じ温度で1時間攪拌し、結晶を成長させた。室温まで冷却した
後、一夜攪拌し、さらに20℃まで冷却した。

得られた懸濁液より濾取した結晶を、ヘプタン(300 mL)、*t*-ブタノー
ル(250 mL)、ヘプタン(300 mL)およびヘプタン(300 mL)で順
10 次洗浄後、窒素気流下、50℃で一夜減圧乾燥すると目的の1,3-ジベンジル
オキシアセトン *t*-ブチルオキシカルボニルヒドラゾンが、無色結晶として、
120.2 g(1,3-ジベンジルオキシ-2-プロパノールから収率85.2
%)得られた。

¹H-NMR(270 MHz, CDCl₃, δ ppm): 9.69(br. s, 1
15 H), 7.40-7.25(m, 10H), 4.51(s, 2H), 4.49(s,
2H), 4.35(s, 2H), 4.12(s, 2H)

実施例 11

1,3-ジベンジルオキシ-2-*t*-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパ
20 ンヘミシュウ酸塩の製造



窒素雰囲気下、マグネチックスターラーおよび温度計を取り付けた200 mL
四つ口フラスコに、1,3-ジベンジルオキシアセトン *t*-ブチルオキシカル

ボニルヒドラゾン (10.0 g、26.0 mmol) を加え、エタノール (80 mL) に懸濁した。その混合物を 65℃ に加熱したのち、水素化ホウ素ナトリウム (3.44 g、91.0 mmol) と N, N-ジメチルアセトアミド (57.3 mL) の混合物を 7 時間以上かけて、65℃ から 68℃ を保ちながら加え、65℃ から 70℃ で 4 時間攪拌した。得られた反応液を室温にまで冷却し、一夜攪拌後、さらに 0℃ まで冷却した。この溶液を、0℃ に冷やされた 13% 塩化アンモニウム水溶液 (165 g、401 mmol) に激しく攪拌しながら、5℃ 以下を保ちながら、50 分間かけて注ぎ込んだ。ついで、メチル=tert-ブチル=エーテル (275 mL) を加え、良く混合した後、分液し、得られた有機層を水 (50 mL) で 4 回および 20% 食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層 (455.1 g) を高速液体クロマトグラフィーにより分析すると、1, 3-ジベンジルオキシ-2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパンが 9.08 g (収率 90%) 生成したことを確認した。

15 高速液体クロマトグラフィー測定条件:

カラム: ゾルバックス エスピーシーエヌ (Zorbax SB-CN)

測定温度: 25℃

移動相: 0.1% pH7 リン酸塩緩衝液-アセトニトリル

(T=0分, 50:50 (T=15分, 移動層組成: 50:50 (T=25分, 移動層組成: 5:95)

流速: 1.0 mL/分

検出波長: 210 nm

上記で得られた 1, 3-ジベンジルオキシ-2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパン含有溶液を濃縮乾固したのち、テトラヒドロフラン (25 mL) および 6 規定塩酸 (13 mL、78.0 mmol) を加え、60℃ に加熱し

たのち4時間攪拌した。加熱を止め室温まで放冷し、一夜攪拌した。得られた反応液を、脱気した7%炭酸ナトリウム水溶液(123 g、85.8 mmol)に5℃以下で滴下した。つづいて脱気したメチル=t-ブチル=エーテル(300 mL)を加え、よく混合したのち、分液し、有機層を水(20 mL)で2回洗浄し、濾過し、得られた濾液に少量の1, 3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジノプロパン1/2シュウ酸塩を種晶として加えた後、シュウ酸(1.17 g、13.0 mmol)のメタノール(13 mL)溶液を室温で1時間かけて滴下し、一夜攪拌した。析出した結晶を濾取してメチル=t-ブチル=エーテルで洗浄した。一夜減圧乾燥すると目的の1, 3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジノプロパン1/2シュウ酸塩が無色結晶(6.57 g)として得られた。

つづいて、得られた結晶5.92 gを秤取り、エタノール(178 mL)に懸濁し、減圧下脱気したのち、窒素下とした。この懸濁液を75℃に加熱して均一溶液としたのち、室温までゆっくり冷やしながら少量の1, 3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジノプロパン1/2シュウ酸塩を種晶として加えると、結晶が析出し、室温で一夜攪拌した。ついで0℃に冷却して数時間攪拌後、結晶を濾取し、-10℃のエタノールで洗浄した。得られた結晶を室温で一夜減圧乾燥すると、目的の1, 3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジノプロパン1/2シュウ酸塩が無色結晶として、5.36 g(原料の1, 3-ジベンジルオキシアセトン t-ブチルオキシカルボニルヒドラゾンから収率68%)が得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 7.41–7.26 (m, 10H), 5.91–5.62 (br. m, 4H, 重水添加により移動), 4.50 (s, 4H), 3.56 (br. d, $J=4.9$ Hz, 4H), 3.34 (m, 1H)

25

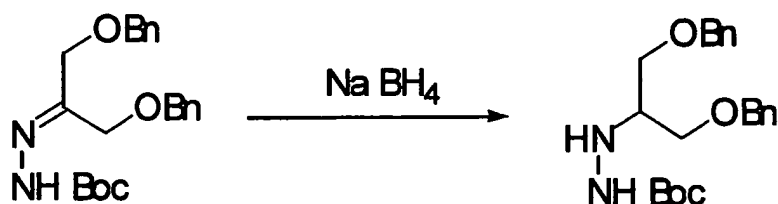
$^{13}\text{C-NMR}$ (68 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 164.7, 138.

2, 128. 2, 127. 5, 127. 4, 72. 3, 68. 3, 59. 8

実施例 12

1, 3-ジベンジルオキシ-2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパ

5 ンの製造



- 窒素雰囲気下、マグネチックスターラーおよび温度計を取り付けた30 mLナス型フラスコに、1, 3-ジベンジルオキシアセトン tert-ブチルオキシカルボニルヒドラゾン (2.00 g、5.20 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (1.18 g、31.2 mmol) を加え、エタノール (8 mL) に懸濁した。
- 10。その懸濁液を65℃に加熱して27時間攪拌した。室温まで冷やしたのち、一夜攪拌し、さらに0℃まで冷却した。この溶液を、0℃に冷却した13%塩化アンモニウム水溶液 (60 g、149 mmol) に激しく攪拌しながら、5℃以下を保ちながら注ぎ込んだ。ついで、メチルtert-ブチルエーテルで抽出し、得られた有機層を水および20%食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、得られた有機層 (128.59 g) を高速液体クロマトグラ
- 15 フィーにより分析すると、1, 3-ジベンジルオキシ-2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパンの生成が1.91 g (収率95%) 確認された。

高速液体クロマトグラフィー測定条件：

- 20 カラム：ゾルバックス エスピーシーエヌ (Zorbax SB-CN)

測定温度：25℃

移動相：0.1% pH7 リン酸塩緩衝液-アセトニトリル

(T=0分, 50:50 (T=15分, 移動相組成: 50:50 (T=25分,
移動相組成: 5:95)

流量: 1.0 mL/分

検出波長: 220 nm

5

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.36–7.26 (m, 10H), 6.05 (br. s, 1H), 4.54 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 4.54 (br. s, 1H), 3.59–3.47 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 1.44 (s, 9

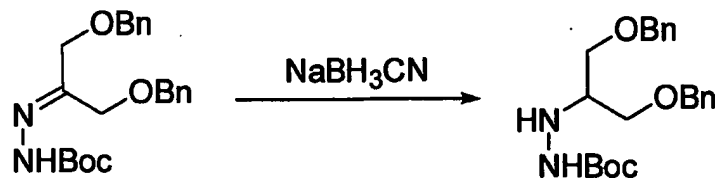
10 H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (68 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 156.5, 138.1, 128.3, 127.7, 127.6, 80.3, 77.2, 73.2, 69.3, 58.9, 28.3

15

実施例 13

1, 3-ジベンジルオキシ-2-*t*-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパ
ンの製造

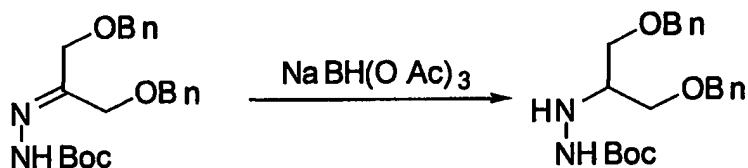


20 窒素雰囲気下、マグネチックスターラーおよび温度計を取り付けた50 mL 四つ口フラスコに、1, 3-ジベンジルオキシアセトン *t*-ブチルオキシカルボニルヒドラゾン (2.00 g, 5.20 mmol) および水素化シアノホウ素ナ

トリウム (344 mg、5.20 mmol) を加え、テトラヒドロフラン (10.4 mL) に懸濁した。その混合物に p-トルエンスルホン酸一水和物 (989 mg、5.20 mmol) のテトラヒドロフラン (5.2 mL) 溶液を 28℃ 以下を保ちながら 2.5 時間で加えた。室温で 1 時間攪拌したのち、0℃ まで冷却し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.4 mL、10.4 mmol) を 10℃ 以下を保ちながら加えた (発熱が観測された)。メチル-t-ブチルエーテルで抽出し、得られた有機層を 13% 塩化アンモニウム水溶液、水および 20% 食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層 (131.44 g) を、実施例 12 と同様に高速液体クロマトグラフィーにより分析すると、1,3-ジベンジルオキシ-2-t-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパンの生成が 1.76 g (収率 88%) 確認された。

実施例 14

1,3-ジベンジルオキシ-2-t-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパンの製造

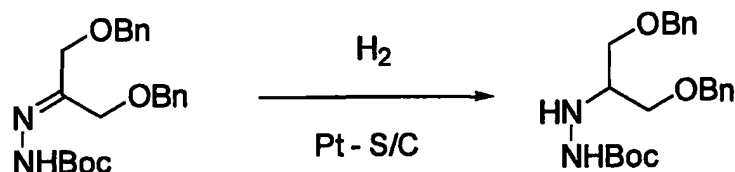


窒素雰囲気下、マグネチックスターラーおよび温度計を取り付けた 50 mL 三つ口フラスコに、1,3-ジベンジルオキシアセトン t-ブチルオキシカルボニルヒドラゾン (2.0 g、5.20 mmol) およびトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (1.83 g、5.20 mmol) を加え、テトラヒドロフラン (15 mL) に懸濁した。その混合物に p-トルエンスルホン酸一水和物 (989 mg、5.20 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を 27℃ 以下を保ちながら 4 時間で加えた。室温で一夜攪拌したのち、0℃ まで冷却し、1-

規定水酸化ナトリウム水溶液（30.2 mL、30.2 mmol）を10℃以下を保ちながら加えた（発熱が観測された）。メチル＝*t*－ブチル＝エーテルで抽出し、得られた有機層を13%塩化アンモニウム水溶液、水および20%食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層（138.66 g）を、実施例 12と同様に高速液体クロマトグラフィーにより分析すると、1,3-ジベンジルオキシ-2-*t*-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパンの生成が1.55 g（収率77%）確認された。

実施例 15

10 1,3-ジベンジルオキシ-2-*t*-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパンの製造

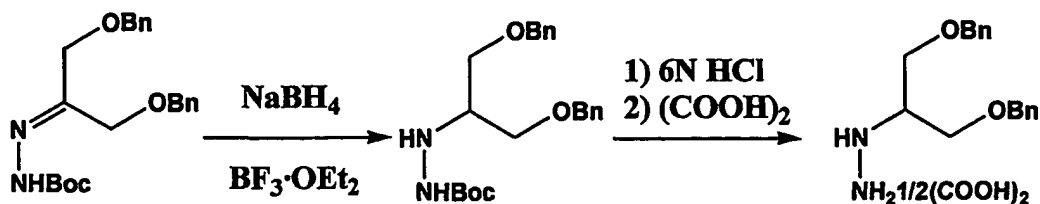


窒素雰囲気下、マグネチックスターラーおよび温度計を取り付けた30 mLナス型フラスコに、1,3-ジベンジルオキシアセトン *t*-ブチルオキシカルボニルヒドラゾン（500 mg、1.30 mmol）および3% Pt-硫黄/カーボン粉末（423 mg、0.065 mmol）をテトラヒドロフラン（6.5 mL）に懸濁させ、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。系内を窒素置換したのち、触媒を濾別し、濾液を実施例 12と同様に高速液体クロマトグラフィーにより分析すると、目的とする1,3-ジベンジルオキシ-2-*t*-ブチルオキシカルボニルヒドラジノプロパンが309 mg（収率61%）生成したことを確認した。

20 。

実施例 16

1,3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジノプロパン ヘミシュウ酸塩の製造



500 mLの4口フラスコにNaBH₄ (2.21 g, 58.4 mmol) を取り、テトラヒドロフラン40 mLに懸濁させた。この懸濁液を0℃にした後、ここに1, 3-ジベンジルオキシアセトン t-ブチルオキシカルボニルヒドラゾン (10.0 g, 26.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を10℃以下で徐々に加えた後、テトラヒドロフラン (10 mL) で容器を洗った。三ふつ化ほう素ジエチルエーテル錯体 (4.94 mL, 39.0 mmol) を15分 (10℃以下) 掛けてゆっくりと加え1.5-5℃で1時間攪拌した。

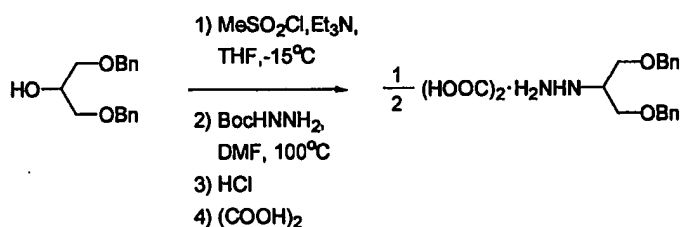
得られた反応液に6規定塩酸 (23.8 mL, 143 mmol) を30分 (20℃以下) かけてゆっくりと加えた後、60-63℃にて3.5時間、室温にて14時間攪拌した。ついで、得られた反応液を10℃に冷却した後、脱気した2規定水酸化ナトリウム溶液 (78.0 mL, 156 mmol) を加え、バスを外し10分攪拌した。これを分液ロートに移し、脱気したメチル=t-ブチル=エーテル (240 mL) により抽出する。有機層を水 (40 mL)、10%食塩水 (20 mL)、水 (40 mL) で洗浄した後、さらに有機層をメチル=t-ブチル=エーテルを加えることにより350 mLとした。

有機層に10 mgの1, 3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジノプロパン ヘミシュウ酸塩を種晶として加えた後、シュウ酸 (928 mg, 10.3 mmol) のメチル=t-ブチル=エーテル (10 mL) 溶液をゆっくりと加えた。室温にて30分攪拌した後、シュウ酸 (93 mg, 1.03 mmol) のメチル=t-ブチル=エーテル (1.0 mL) 溶液を加え、さらに室温にて14時間攪拌した。得られた結晶を濾過した後、メチル=t-ブチル=エーテル50 mLにて結晶を洗い、さらにメチル=t-ブチル=エーテル25 mLにより再度、結晶を洗った。

得られた結晶を減圧下で乾燥すると無色結晶（6.88g, 収率80%）が得られた。当該結晶の物理化学的データは実施例 11で得られた1,3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジノプロパン 1/2シュウ酸塩のそれと一致した。

5 実施例 17

1,3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジニルプロパン ヘミシュウ酸塩の製造



窒素気流下、マグネチックスターラー及び温度計を取り付けた50mL三つ口フラスコに1,3-ジベンジルオキシ-2-プロパノール（2.0g, 7.34
 10 mmol）、テトラヒドロフラン（19mL）及びトリエチルアミン（3.07mL, 22.0mmol）を加え、 -30°C に冷却した。つづいて、塩化メタン
 スルホン酸（2.27mL, 29.3mmol）を10分間かけて -25°C 以下を保ちながら加えた後、 -30°C から -25°C で30分間攪拌した。得られた反
 応液を 0°C に冷した1規定塩酸（11mL）と t -ブチル=メチル=エーテルの
 15 混合物に激しく攪拌しながら注入した。分液後、有機層を1規定塩酸（3.5mL）で2回、水（3.5mL）で2回および20%食塩水（7mL）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮すると、薄褐色油状物（3.57g）が得られた。

得られた油状物を20mLナス型フラスコに移し、ジメチルホルムアミド（2
 20 .75mL）に溶解させた後、 t -ブチルカルバゼート（ t -butyl carbazate）（6.79g, 51.4mmol）を加え、 100°C に加熱した。その温度で79時間攪拌した後、室温まで冷却し、水（10mL）と t -ブチル=メチル=エーテルの混合物に激しく攪拌しながら注いだ。分液後、有機層を

水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムによる乾燥後、得られた有機層（77.3 g）を実施例12と同様に高速液体クロマトグラフィーにより分析すると、1, 3-ジベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルヒドラジニルプロパン（893 mg、収率31%）であった。

- 5 上記で得られた1, 3-ジベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルヒドラジニルプロパンの溶液を濃縮乾固したのち、テトラヒドロフラン（30 mL）および6規定塩酸（9.8 mL、58.7 mmol）を加え、60℃に加熱したのち3.5時間攪拌した。加熱を止め室温まで放冷し、一夜攪拌したのち、反応液を、10%炭酸ナトリウム水溶液（68.5 g、64.6 mmol）に滴下し
- 10 た。つづいてtert-ブチル=メチル=エーテル（100 mL×2）で抽出したのち、合わせた有機層を5%食塩水（20 mL）で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

- 有機層にシュウ酸（146 mg、1.62 mmol）のメタノール（1.62 mL）溶液を室温で1時間かけて滴下すると、結晶が析出してきたので一夜攪拌
- 15 し、濾取してtert-ブチル=メチル=エーテルで洗浄した。一夜減圧乾燥すると目的の1, 3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジニルプロパン ヘミシュウ酸塩が無色結晶（544 mg）として得られた。つづいて、得られた結晶をエタノール（13.6 mL）に懸濁し、減圧下脱気したのち、窒素下とした。この懸濁液を75℃に加熱して均一溶液としたのち、室温までゆっくり冷やしながら少量の1
- 20 , 3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジニルプロパン ヘミシュウ酸塩を加えると、結晶が析出してきた。室温で一夜攪拌したのち、0℃に冷却して2時間攪拌し、濾取して、結晶を-10℃のエタノールで洗浄した。得られた結晶を室温で一夜減圧乾燥すると、無色結晶が、474 mg（原料である1, 3-ジベンジルオキシ-2-プロパノールからの収率19%）得られた。本結晶の物性データは
- 25 、実施例11で得られた1, 3-ジベンジルオキシ-2-ヒドラジニルプロパン ヘミシュウ酸塩のそれと一致した。

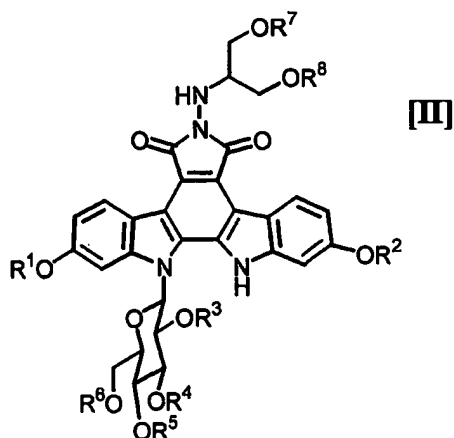
産業上の利用可能性

本発明の製造法により、医薬の分野でガン治療剤として有用な化合物の製造を

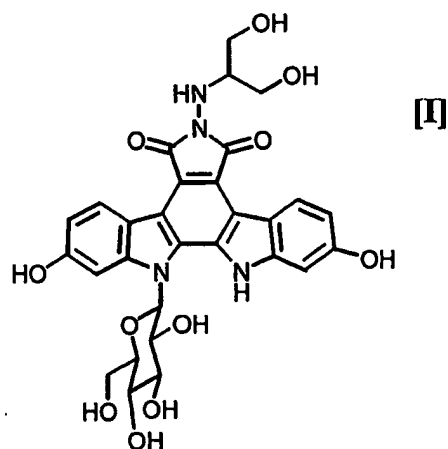
- 5 安全且つ簡易に実施することができる。

請求の範囲

1. 一般式 [I I] :



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってもよく、水素原子又は水酸基の保護基を示す〕で表される化合物の保護基を除去することを特徴とする、式 [I] :



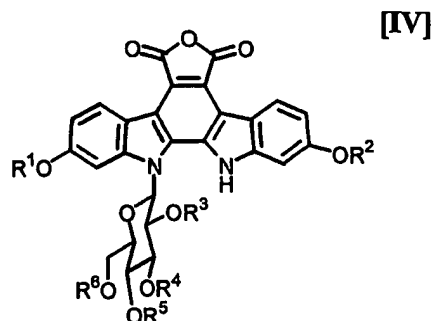
で表されるインドロピロロカルバゾール誘導体の製造法。

2. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 がベンジ

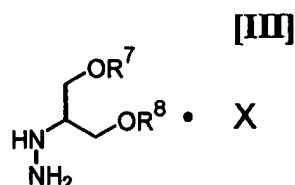
ル基である請求項 1 記載の製造法。

3. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がベンジル基であり、 R^7 及び R^8 が水素原子である請求項 1 記載の製造法。

4. 一般式 [I I] で表される化合物が、一般式 [I V] :



5 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す] で表される化合物と、一般式 [I I I] :



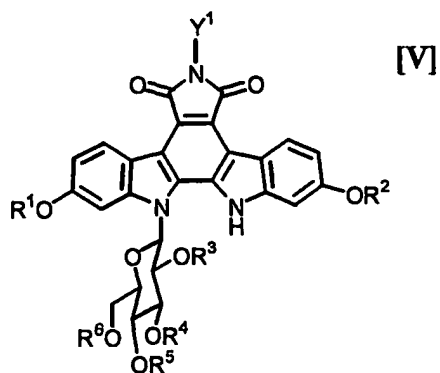
[式中、Xは酸分子を、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってもよく、水素原子又は水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩とを、酸捕捉剤の存在下で反応させることにより得られる、請求項 1 記載の製造法。

10 5. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 がベンジル基である請求項 4 記載の製造法。

6. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がベンジル基であり、 R^7 及び R^8 が水素原子である請求項 4 記載の製造法。

7. Xがシュウ酸である請求項 4 記載の製造法。

15 8. 一般式 [I V] で表される化合物が、一般式 [V] :

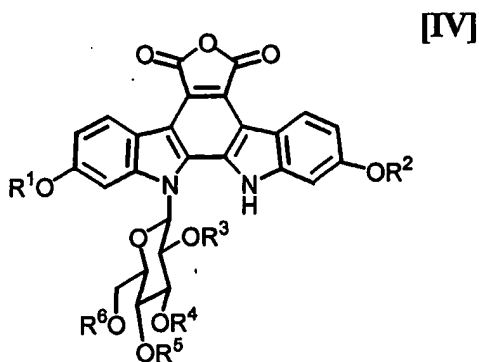


[式中、 Y^1 は水素原子、炭素数 1～4 個のアルキル基、フェニル基、ベンジルオキシメチル基又はアラルキル基を、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なっているとしてもよく、水酸基の保護基を示す] で表される化合物を、不活性溶媒中塩基で処理することにより得られる、請求項 4 記載の製造法。

5 9. Y^1 がメチル基である請求項 8 記載の製造法。

10. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がベンジル基である請求項 8 記載の製造法。

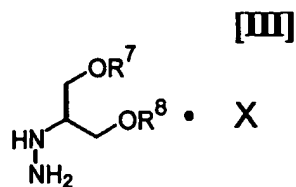
11. 一般式 [IV] :



10 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なっているとしてもよく、水酸基の保護基を示す] で表される化合物。

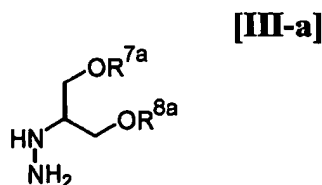
12. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がベンジル基である請求項 11 記載の化合物。

13. 一般式 [III] :



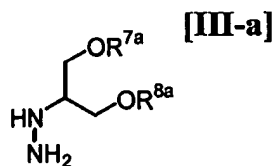
[式中、Xは酸分子を、R⁷ 及びR⁸ は同一又は異なってもよく、水素原子又は水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩。

- 1 4. R⁷ 及びR⁸ がベンジル基である請求項1 3記載の化合物。
- 1 5. R⁷ 及びR⁸ が水素原子である請求項1 3記載の化合物。
- 5 1 6. Xがシュウ酸である請求項1 3記載の化合物。
- 1 7. 一般式 [I I I - a] :



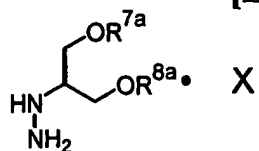
[式中、R^{7 a} 及びR^{8 a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体。

- 1 8. R^{7 a} 及びR^{8 a} がベンジル基である請求項1 7記載の化合物。
- 10 1 9. 一般式 [I I I - a] :



[式中、R^{7 a} 及びR^{8 a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体を酸と反応させることを特徴とする、
一般式 [I I I '] :

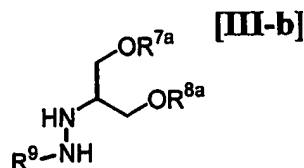
[III']



[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は前記の意味を有し、 X は酸分子を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体酸付加塩の製造法。

20. R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基である請求項19記載の製造法。

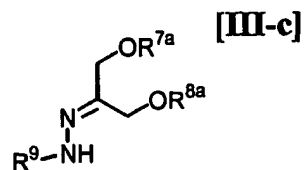
21. 一般式 [III-a] で表されるヒドラジンジオール誘導体が、
5 一般式 [III-b] :



[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は水酸基の保護基を、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体のアミノ基の保護基を脱離することにより得られる、請求項19記載の製造法。

10 22. R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基であり、 R^9 が t -ブトキシカルボニル基である請求項21記載の製造法。

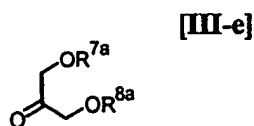
23. 一般式 [III-b] で表されるヒドラジンジオール誘導体が、一般式 [III-c] :



15 [式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラゾン誘導体を還元することにより得られる、請求項21記載の製造法。

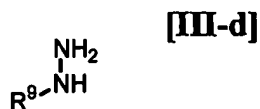
24. R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基であり、 R^9 が t -ブトキシカルボニル基である請求項23記載の製造法。

25. 一般式 [III-c] で表されるヒドラゾン誘導体が、
一般式 [III-e] :



5

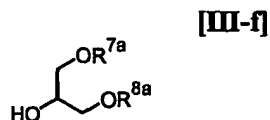
[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は水酸基の保護基を示す] で表されるジヒドロキシアセトン誘導体を、混合溶媒中で一般式 [III-d] :



10 [式中、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラゾン誘導体と反応させることにより得られる、請求項23記載の製造法。

26. R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基であり、 R^9 が t -ブトキシカルボニル基である請求項25記載の製造法。

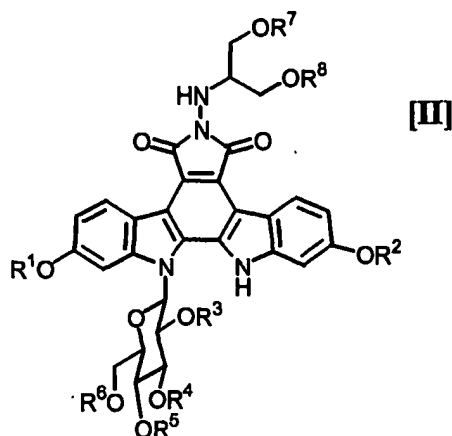
27. 一般式 [III-e] で表されるジヒドロキシアセトン誘導体が、
一般式 [III-f] :



15 [式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を示す] で表されるプロパントリオール誘導体を不活性溶媒中触媒及び緩衝剤存在下で次亜塩素酸塩と反応させることにより得られる、請求項25記載の製造法。

28. R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基である請求項27記載の製造法。

29. 一般式 [I I] :

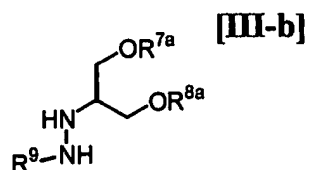


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってもよく、水素原子又は水酸基の保護基を示す] で表される化合物。

30. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 がベンジル基である請求項29記載の化合物。

31. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がベンジル基であり、 R^7 及び R^8 が水素原子である請求項29記載の化合物。

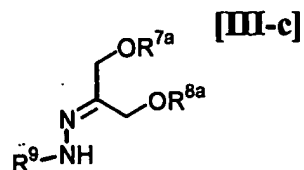
32. 一般式 [I I I - b] :



[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は水酸基の保護基を、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラジンジオール誘導体又はその塩。

33. R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基であり、 R^9 が t -ブトキシカルボニル基である請求項32記載の化合物。

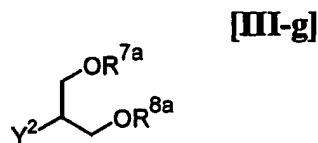
34. 一般式 [I I I - c] :



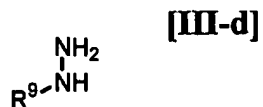
[式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラゾン誘導体。

35. R^{7a} 及び R^{8a} がベンジル基であり、 R^9 が *t*-ブトキシカルボニル基である請求項34記載の化合物。

36. 一般式 [III-b] で表されるヒドラジンジオール誘導体が、一般式 [III-g] :



10 [式中、 R^{7a} 及び R^{8a} は同一又は異なってもよく、水酸基の保護基を、 Y^2 は脱離基を示す] で表されるプロパンジオール誘導体を不活性溶媒中で、一般式 [III-d] :



[式中、 R^9 はアミノ基の保護基を示す] で表されるヒドラジン誘導体と反応させることにより得られる、請求項21記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07H19/23, C07C243/14, 241/02, 281/04 // A61K31/7052, A61P35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07H19/23, C07C243/14, 241/02, 281/04 // A61K31/7052, A61P35/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/09339, A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 13 March, 1997 (13.03.97), (no family) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.126:264313	1-36
A	WO, 96/04293, A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 15 February, 1996 (15.02.96), (no family) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.125:34036	1-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 March, 2001 (28.03.01)Date of mailing of the international search report
10 April, 2001 (10.04.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07H19/23, C07C243/14, 241/02, 281/04 // A61K31/7052, A61P35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07H19/23, C07C243/14, 241/02, 281/04 // A61K31/7052, A61P35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/09339, A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13.3月.1997(13.03.97), (no family) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 126:264313	1-36
A	WO, 96/04293, A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15.2月.1996(15.02.96), (no family) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 125:34036	1-36

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.03.01

国際調査報告の発送日

10.04.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451